

Б.Г. Бугай

## ПРОТЕФЛАЗИДУКОМПЛЕКСНОМУЛІКУВАННІХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ВІС

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

*Проаналізовано результати протівірусного лікування 137 хворих на хронічні гепатити В і С. Доведено значно вищу ефективність тривалої комбінованої терапії, особливо при поєднанні протефлазиду та інтерферону.*

Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є важливою проблемою медичного і соціального значення на всіх заселених континентах нашої планети, тому набирає особливої ваги питання їх профілактики й лікування в контексті новітніх досягнень науки та практичної медицини [1-5]. Традиційна для реплікативної фази вірусу ХВГ інтерферонотерапія не відповідає повністю критеріям ефективності та безпеки, оскільки супроводжується побічними впливами та ускладненнями у 2/3 хворих [2-9]. Доведено велику перевагу комбінованої терапії над монотерапією інтерфероном, і вона рекомендована для практичного застосування [2, 7-9].

У цьому зв'язку для лікування зазначених хворих нами був використаний новітній український природний препарат протефлазид, що є рослинним екстрактом і містить флавоноїдні глікозиди, виділені з диких злаків щучки зернистої та війника наземного. Препарат має протівірусну дію за рахунок блокування тимідинкінази та ДНК (РНК)-полімерази, що дозволяє припинити реплікацію вірусів [10-13]. Крім того, протефлазид належить до імунокоректорів з інтерфероногенним ефектом і антиоксидантними властивостями, що дає підстави розглядати його як цитопротектор, у тому числі стосовно гепатоцитів. І нарешті, апоптозомодуляція передбачає його використання в лікуванні та профілактиці аутоімунних

проявів, а також злоякісних новоутворів, з якими переплітається фінал ХГВ і С [14].

### Матеріали і методи

Протягом тривалого часу ми спостерігали 175 хворих (89 чоловіків і 86 жінок) з проявами хронічного запального процесу гепатобіліарної системи (ГБС). Середній вік обстежених склав (39,6±2,7) року.

Застосовували широкий спектр лабораторно-інструментальних обстежень, серед яких провідними були біохімічні (визначення вмісту білірубіну, осадкових проб, білка, білкових фракцій, кальцію, магнію, фосфору, активності амінотрансфераз,  $\alpha$ -амілази в сироватці крові і т.п.) та імунологічні аналізи крові. За допомогою останніх визначали показники клітинної (в т.ч. з моноклональними антитілами) та гуморальної ланок імунітету, а також неспецифічні фактори захисту [15], полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) та імуноферментні аналізи (ІФА) крові для визначення маркерів гепатитів В і С, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопію і колоноскопію. Враховуючи високу частоту у цих хворих остеоартропатичного синдрому [16, 17], з метою адекватності лікування вивчали також мінеральну щільність кісткової тканини на двофотонному денситометрі Lunar DRX-A.

У 137 хворих (65 чоловіків і 72 жінки) були діагностовані хронічні гепатити, спричинені вірусами В чи/і С або їх поєднанням, у фазі реплікації, переважно з мінімальним чи слабким ступенем активності (табл. 1).

Для зручності стадії ХВГ, визначені чинною класифікацією (Лос-Анджелес, 1994), пронумерували римськими цифрами.

Групу порівняння склали 38 хворих (24 чоловіки і 14 жінок) такого ж віку, в яких хронічний гепатит не був зумовлений зазначеними вірусами.

Таблиця 1

Частота форм ХВГ залежно від ступеня активності і стадії

Діагноз	Ступінь активності				Стадія				Всього	
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	n	%
ХГВ	44	12	2	-	13	27	14	4	58	42
ХГС	31	10	1	-	12	25	5	-	42	31
ХГВС	24	12	1	-	11	14	11	1	37	27
Разом	99	34	4	-	36	66	30	5	137	
%	72	25	3	-	26	48	22	4	100	

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Результати досліджень та їх обговорення

Дотримання принципу надання спокою хворому органу спонукало нас до виключення медикаментозних та інших чинників, здатних стимулювати жовчовиділення. Разом з тим, на фоні адекватного дієтичного харчування призначали один з гепатопротекторів (тіотриазолін чи, рідше, карсил), а за необхідності використовували поліферментні препарати (фестал, панзинорм, дигестал та ін.).

У 90 (66 %) обстежених хворих були виявлені ознаки остеоартропатичного синдрому, домінуючим клінічним компонентом якого був немотивований біль у кістках і суглобах, здебільшого мігруючого характеру з переважною локалізацією у хребті. Нерідко (у 27 % пацієнтів) цей синдром переважав, особливо у дебюті захворювання, і не вписувався у рамки відомих нозологічних форм.

У цьому зв'язку ми вивчили стан МЩКТ, щоб не тільки з'ясувати один з можливих механізмів розвитку кістково-суглобового синдрому в цих пацієнтів, але й здійснити адекватні лікувально-профілактичні заходи щодо його усунення.

За даними денситограм, мінеральна щільність чотирьох поперекових хребців (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) у хворих на ХГ (табл. 2) виявилася неоднозначною в групах з різними етіологічними чинниками розвитку цієї патології. Зокрема, в групі порівняння (1), де не було виявлено маркерів гепатитів В і С, коливання показників МЩКТ у жінок і чоловіків складали відповідно (0,86-1,23) і (0,89-1,28) г/см<sup>2</sup>. У хворих з хронічними гепатитами В чи (і) С (2) ці показники були значно нижчими серед представників обох статей: (0,46-1,11) і (0,84-1,23) г/см<sup>2</sup>. Середньостатистичні показники МЩКТ стосовно здорових людей в обох групах були достовірно (P<0,05-0,001) нижчі, проте градієнт відхилення був, безперечно, вищим при ХВГ (P<0,05).

Стандартизовані показники відхилення МЩКТ поперекових хребців (L1-L4) Yung Adult (YA, %, T) та Age Matched (MA) також відрізнялися від норми і свідчили про остеопенію в усіх хворих, проте при вірусних ураженнях ГБС вона навіть досягала значень вираженого остеопорозу, зумовленого демінералізацією кісткової тканини за рахунок фосфорних сполук кальцію, що складають її основу. Тому всім хворим з проявами остеоартропатичного синдрому на ґрунті остеопенії (чи, навіть, остеопорозу) призначались препарати кальцію з вітаміном D<sub>3</sub> у формі патентованого препарату сандокаль по 1 порошку 1 раз на добу протягом 6 міс.

Залежно від особливостей противірусної терапії досліджувані хворі за законом випадковості на початкових етапах лікування були розділені на 3 групи. У 1-й групі було 20 (15 %) хворих: 7 на ХГВ, 8 – на ХГС, 5 – з поєднаними ураженнями двома вірусами), яким ми призначали інтерферон-α2b по 3 млн МО (ЗАТ «Біолік», комерційна назва «Лаферон») внутрішньом'язово через день протягом 6-18 міс. В 11 (55 %) з них мали місце різні побічні прояви уже через декілька годин після введення препарату і, видозмінюючись, тривали навіть до декількох тижнів. Більшість з них за клінічними ознаками могла б бути знівельована за допомогою нестероїдних протизапальних засобів, чого не було зроблено, зокрема, через їх виражений гепатотоксичний вплив. Тому наступним хворим (2-а група) ми призначали додатково альтернативний препарат амізон, що позбавлений всіх негативів зазначеної вище групи медикаментів і має низку переваг, зокрема противірусну та імунomodulatory активність за рахунок індукції ендогенного інтерфероноутворення. Цю групу (43 особи, або 31 %) склали 17 хворих на ХГВ, 14 – ХГС, у 12 – ХГ В+С. Усім цим пацієнтам амізон призначали в стандартній дозі (по 0,25 г 4 рази на добу) протя-

Таблиця 2.

Мінеральна щільність кісткової тканини при хронічних гепатитах різного генезу

Показники МЩКТ	Поперекові хребці			
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	L <sub>4</sub>
BMD-1 g/cm <sup>2</sup>	1,03±0,02*	1,11±0,04*	1,28±0,03*	1,05±0,02*
BMD-2 g/cm <sup>2</sup>	0,95±0,03**	1,01±0,03**	1,04±0,03**	1,02±0,03*
YA-1 %	90,05±1,90*	87,85±1,98*	90,40±1,96*	86,05±1,65*
YA-1 T	-0,97±0,18*	-1,24±0,20*	-0,86±0,23*	-1,42±0,17*
YA-2 %	82,78±2,69**	82,88±2,58*	84,91±2,29*	83,69±2,40*
YA-2 T	-1,70±0,27**	-1,80±0,28*	-1,57±0,25**	-1,71±0,26*
AM-1 % AM-1 Z	89,95±1,75*	87,75±1,93*	90,25±1,89*	86,05±1,70*
AM-2 %	-0,95±0,16*	-1,22±0,18*	0,98±0,18*	-1,40±0,16*
AM-2 Z	86,28±1,89*	86,09±1,96*	88,50±1,69*	87,22±1,93*
	-1,25±0,17*	-1,34±0,17*	-1,11±0,16*	-1,24±0,19*

Примітки: \* – вірогідність змін стосовно здорових людей,

\*\* – вірогідність змін між аналогічними показниками двох груп (1, 2).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гом 2-3 тиж. Та все ж, незважаючи на значне зменшення побічних впливів інтерферонотерапії, вони, разом з недостатньою динамікою клініко-лабораторних зрушень, були зареєстровані у 7 (16 %) хворих, у тому числі у 3 пацієнтів, інфікованих двома вірусами. Тому було обґрунтовано призначення хворим додатково ербісолу (по 2 мл щоденно протягом 1 міс.). Це новий український препарат природного походження з широким спектром фармакологічної дії, що ставить його в ряд перспективних гепатопротекторів і репаративів з опосередкованим протівірусним й дезінтоксикаційним впливами [18-21].

3-ю групу скомпонували з 74 (54 %) хворих, серед яких у 34 і 20 осіб діагностовано відповідно ХГ В і С, а ще у 20 пацієнтів було одночасне ураження двома вірусами. Їм, крім зазначених вище препаратів, призначали протекфлазид по 5 крапель 3 рази на добу протягом 6-20 міс. Збільшення разової дози до 8-10 крапель у деяких хворих викликало відчуття дискомфорту у вигляді тяжкості в правому підбер'ї, рідше – болю, а повернення до попередньої дози – знімало ці проблеми.

У цій групі були 12 хворих (по 4 з кожною формою ХГ, що не «відповіли» на терапію іншими протівірусними препаратами – аміксином, зеффіксом, циклофероном. Так само, як і в попередній групі, небажані прояви лікування інтерфероном мали місце у 7 хворих, що становило лише 9 % від загальної кількості осіб зазначеної групи, тобто число ускладнень і побічних впливів було майже в 2 рази меншим, ніж у попередній.

Поряд з оптимальнішою нівеляцією клінічної симптоматики, у 2-й і 3-й групах протягом 2 тиж. настала нормалізація АлАТ у більшості (43 і 70 % відповідно) хворих, що в абсолютних цифрах склало 16 і 70 осіб, у той час як у 1-й групі – лише у 6 (30 %), з гіршими показниками імунної реактивності.

І, як це не парадоксально, через 2-4 міс. від початку лікування, у 6 (30 %) хворих 1-ї групи, 12 (38 %) – 2-ї групи та 30 (41 %) – 3-ї групи відмічалось погіршення самопочуття з ознаками інтоксикаційного синдрому, що викликало у них психоемоційний зрив і апатич-

не ставлення до перспективи лікування. Тим більше, що повторне дослідження крові за допомогою ПЛР виявляло уже замість одного два віруси (всього 10 випадків). Здебільшого другим вірусом був HCV. Така ситуація, на нашу думку, зумовлена поступленням в русло крові нуклеїнових кислот вірусів зі зруйнованих внаслідок імунологічного конфлікту клітин-мішеней, у тому числі і з гепатоцитів. Як показали наші спостереження, цей феномен є прогностично кращим на шляху до настання клінічного одужання.

У 1-й групі до 6-8 міс., при певному поліпшенні самопочуття і загального стану всіх пацієнтів, елімінація з крові HBV констатована в 4 (33 %) хворих з 12. Серед цих чотирьох 1 припадає на хворого з двома вірусами (В і С). У 2-й групі ці показники мали більш оптимальний вигляд: в 11 (38 %) з 29 хворих, у тому числі в 3, інфікованих двома вірусами, констатовано відсутність нуклеїнових кислот цих вірусів у крові в терміни, що були на 1 міс. коротшими, ніж у попередній групі. У 3-й групі за цей же період ефективність терапії була, загалом, у 2 рази вищою (табл. 3).

Як показали наші спостереження, використання одного протівірусного препарату, навіть такого, яким є інтерферон  $\alpha 2b$  (у поєднанні з тіотриазоліном чи, рідше, карсиллом), не приводило до елімінації з крові РНК HCV у хворих на ХГ. Додання до такої терапії амізону, а при недостатньому ефекті цих препаратів – й ербісолу, дозволило досягти позитивних успіхів у 23 % хворих, а в поєднанні з протекфлазидом – у 30 %.

У контрольній групі хворих з негативними результатами обстеження на маркери вірусів В і С, основу комплексної терапії якої складали гепатопротектори тіотриазолін та карсил, позитивні клініко-біохімічні результати були досягнуті в середньому протягом одного календарного місяця.

Таким чином, препаратами визначального і тривалого застосування у хворих 3-ї групи були лаферон й протекфлазид, а ербісол та амізон, поряд з потенціюючим ефектом, слугували для послаблення негативних впливів інтерферонотерапії.

Таблиця 3

Показники елімінації ДНК HBV і РНК HCV з крові при різних методах лікування хворих на хронічні вірусні гепатити

Вірус і число пацієнтів з ХВГ (n=137)	Група № 1 n=20		Група № 2 n=43		Група № 3 n=74		Всього n=137	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HBV (n=58)	3 з 7	43	8 з 17	47	30 з 34	88	41 з 58	71
HCV (n=42)	0 з 8	0	4 з 14	29	7 з 20	35	11 з 42	26
HBV і HCV (n=37)	1 з 5 0 з 5	20 0	3 з 12 2 з 12	25 17	8 з 20 5 з 20	40 25	12 з 37 7 з 37	32 19
Загалом HBV	4 з 12	33	11 з 29	38	38 з 54	70	53 з 95	56
HCV	0 з 13	0	6 з 26	23	12 з 40	30	18 з 79	23

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Разом з тим, така комплексна протівірусна терапія HBV- і HCV-інфекцій (та їх поєднань) є порівняно успішною не тільки стосовно ГБС, а й інших поєднаних патологічних проявів, що мали місце у цих хворих, у тому числі й остеоартропатичного синдрому, головним чином за рахунок усунення причин наростання остеопенії або навіть її редукції.

### Висновки

1. Монотерапія хронічних гепатитів В і С інтерфероном на тлі застосування традиційних гепатопротекторів (тіотриазоліну чи карсилу) є недостатньо ефективною.

2. Амізон при нетривалому застосуванні зменшує частоту та інтенсивність побічних впливів інтерферонотерапії і потенціює її ефективність, а в поєднанні з кальцієм та вітаміном D<sub>3</sub> – відіграє провідну роль у зменшенні проявів остеоартропатичного синдрому у таких хворих, передусім його больового компоненту.

3. Застосування ербісолу у випадках недостатньої ефективності комплексу лаферон–амізон дозволяє не тільки зменшити кількість побічних впливів такої терапії, а й оптимізувати клінічні та лабораторні показники у хворих на хронічні гепатити В і С.

4. Новий вітчизняний препарат протекфлазид є ефективним і перспективним у комплексній терапії хронічних гепатитів В і С при тривалому та безперервному лікуванні таких хворих.

### Література

1. Вовк А.Д., Ляшок О.В., Архипенко О.Б. Застосування рекомбінантного б2b-інтерферону (інтрону А) в лікуванні хронічних вірусних гепатитів С і В // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 2. – С. 63-65.
2. Амброзайтис А., Балсґюніене Л., Бумеліс В.-А. та ін. Терапія рекомбінантним людським інтерфероном-б2b хронічного гепатиту С та її результати // Там само. – 2001. – № 4. – С. 32.
3. Масевич Ц.Г., Ермолаєва Л.Г. Клинические, биохимические и морфологические особенности хронических гепатитов различной этиологии // Терапевт. архив. – 2002. – № 2. – С. 35-37.
4. Живиця Л.В. Особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів у дітей // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 2. – С. 30-32.
5. Dillau A. The interferon system as a basis for antiviral therapy or prophylaxis // Antiviral Research. – 1985. – N5, Suppl. 1. – P. 131-140.
6. Kovalik-Mikolajewska B. Prognosis in acute viral hepatitis B in children // Polski Merkuriasz Lekarski. – 1996. – V. 1, N3. – P. 185-186.
7. Блохіна Н.П. Сучасні уявлення про комбіновану терапію інтроном А і ребетолом хворих на хронічний вірусний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 53-56.

8. Блохіна Н.П. Нові стратегії інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С // Там само. – 2000. – № 2. – С. 5-11.

9. Бугай Б.Г. Вплив амізону на ефективність інтерферону-α2b у комплексному лікуванні хворих на гепатити В і С // Там само. – 2003. – № 1. – С. 26-29.

10. Сучасне лікування порушень з боку органу зору при вірусних інфекціях: Методичні рекомендації / І.М. Логай, Т.В. Дегтяренко, В.В. Савко та ін. – К., рік – 22 с.

11. Протекфлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения / С.Л. Рыбалко, С.Т. Дядюн, А.В. Руденко и др. – К., 2003. – 64 с.

12. Иванова Л.Н. Результаты применения Протекфлазида у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с вегетососудистой дистонией // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – С. 207-212.

13. Соцька Я.А. Ефективність Протекфлазида в медичній реабілітації хворих на хронічний бронхіт на тлі повторних ангінів // Там само. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – 155-164.

14. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. – К.: Фенікс, 2002. – 296 с.

15. Лабораторна діагностика імунних порушень в клініці: Методичні рекомендації / А.В. Єпішин, Б.Г. Бугай, Н.А. Хабарова та ін. – Тернопіль, 1995. – 20 с.

16. Бугай Б.Г. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на хронічні гепатити з малосимптомним перебігом // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 92-94.

17. Бугай Б.Г. Мінеральна щільність кісткової тканини при жовчнокам'яній хворобі в поєднанні з хронічними вірусними гепатитами В і С // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 20-22.

18. Боднар П.Н., Лопушенко Н.И. Новый украинский препарат «Эрбисол» в лечении сахарного диабета // Журн. АМН України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 67-78.

19. Шипулін В.П. Вивчення ефективності застосування препарату ербісол у лікуванні хворих на хронічний гепатит: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 1996. – 103 с.

20. Клинико-иммунологическая эффективность эрбисола в лечении больных бронхиальной астмой // Укр. пульмонолог. журн. – 1996. – № 4. – С. 10-17.

21. Ковешніков О.В. Вплив ербісолу на показники енергетичного метаболізму у хворих на хронічний калькульозний холецистит // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 75-77.

### PRrTEFLAZYK IN CkMPLEX TREATMENT rF PATIENTS WITH CHRrNIC HEPATITIS B ANK C

В.Н. Бугай

*SUMMARY. The results of antivirus treatment of 137 patients with chronic hepatitis B and C were analyzed. The higher clinical-laboratory effect of longterm combined therapy was proved, especially at combination of proteflazyd with interferon.*